



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**“INNOVACIONES TECNOLÓGICAS EN EL
TRATAMIENTO DEL CÁNCER CEREBRAL:
NANOMEDICINA”**

Autor: Nuria García Jiménez

Tutor: D^a. María Esther Gil Alegre

Convocatoria: Junio 2017

ÍNDICE

1. <u>RESUMEN Y PALABRAS CLAVE</u>	4
2. <u>ABSTRACT AND KEYWORDS</u>	5
3. <u>INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</u>	6
3.1 CÁNCER CEREBRAL PRIMARIO.....	7
3.2 METÁSTASIS CEREBRALES.....	8
3.3 TRATAMIENTOS CONVENCIONALES.....	9
3.4 NANOMEDICINA COMO ALTERNATIVA.....	11
4. <u>OBJETIVOS</u>	11
5. <u>METODOLOGÍA</u>	11
6. <u>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u>	12
7. <u>CONCLUSIONES</u>	15
8. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	16

1. RESUMEN

Introducción: El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, siendo el cerebral uno de los tumores más mortales, ya sea de forma primaria o como tumor metastásico.

Objetivos: Revisar la bibliografía sobre el cáncer cerebral y describir la aplicación de la nanomedicina como innovación tecnológica de interés terapéutico para dicho cáncer.

Metodología: Para dar respuesta a los objetivos se ha desarrollado un estudio basado en una revisión sistemática de las innovaciones tecnológicas en el tratamiento del cáncer cerebral.

Resultados y discusión: La ausencia de un tratamiento efectivo para el cáncer cerebral motiva a buscar alternativas que permitan obtener una solución para este órgano tan delicado ya que los tratamientos convencionales no consiguen aumentar la supervivencia más allá de los 15 meses. Actualmente, como tratamiento del cáncer cerebral se usa un implante biodegradable de carmustina denominado Gliadel®, que ha de ser colocado mediante cirugía, por lo que su uso está muy limitado.

Entre las diferentes investigaciones se encuentra una inyección de microesferas uniformes y biodegradables de carmustina directamente en el espacio intracraneal, así se consigue la vehiculización del fármaco antitumoral y su liberación específica gracias a una vectorización pasiva, debido que se aprovechan las características fisiopatológicas del tumor.

Conclusiones: A la vista de los resultados, se observa la necesidad de encontrar un tratamiento que se adecue a cada individuo para poder aumentar la supervivencia en pacientes con este tipo de tumor, ya sea de tipo primario o metastásico.

PALABRAS CLAVE: Sistema nervioso central, nanomedicina, desarrollo tecnológico, metástasis de la neoplasia, neoplasias encefálicas.

2. ABSTRACT

Introduction: Cancer is one of the leading causes of death in the world. Brain cancer is one of the deadliest tumors, acting either as a primary or as a metastatic tumor.

Objectives: Review the literature on brain cancer and describe the application of nanomedicine as a technological innovation of therapeutic interest for this cancer.

Methodology: Study based on a systematic review of technological innovations in the treatment of brain cancer.

Results and discussion: The absence of an effective treatment for brain cancer motivates the search for alternatives to obtain a solution for this delicate organ since conventional treatments cannot extend survival beyond 15 months. Currently, a biodegradable carmustine implant called Gliadel®, which must be surgically placed, is used as a treatment for brain cancer. Therefore, its usage is very limited. Among the different investigations, there exists an injection of uniform and biodegradable microspheres of carmustine directly into the intracranial space. It achieves the transmission of the antitumor drug and its specific release through a passive vectorization because it takes advantage of the pathophysiological characteristics of the tumor.

Conclusions: In view of the results, the need to find a treatment that suits each individual specifically is paramount in order to increase the survival rates of patients with a primary or metastatic brain tumor.

KEYWORDS: Central nervous system, nanomedicine, technological development, neoplasm metastasis, brain neoplasms.

3. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los últimos datos encontrados, publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), colocan al cáncer como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a escala mundial, describiéndose 8,2 millones de muertes por cáncer en el mundo en el año 2012¹, y siendo la principal causa de muerte en los hospitales españoles según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)².

A nivel mundial, una de cada siete muertes se debe al cáncer. Existen más muertes por cáncer que por enfermedades infecciosas mortales tales como SIDA, tuberculosis o malaria, colocando el cáncer como la segunda causa de muerte en los países de desarrollados y la tercera causa de muerte en países en vías de desarrollo^{1,3}.

La OMS define cáncer como “*un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo*”. El cáncer se caracteriza por la elevada multiplicación de células anormales que se diseminan de forma incontrolada, pudiendo invadir partes adyacentes del cuerpo, esto es conocido como metástasis, que es la principal causa de muerte por cáncer⁴.

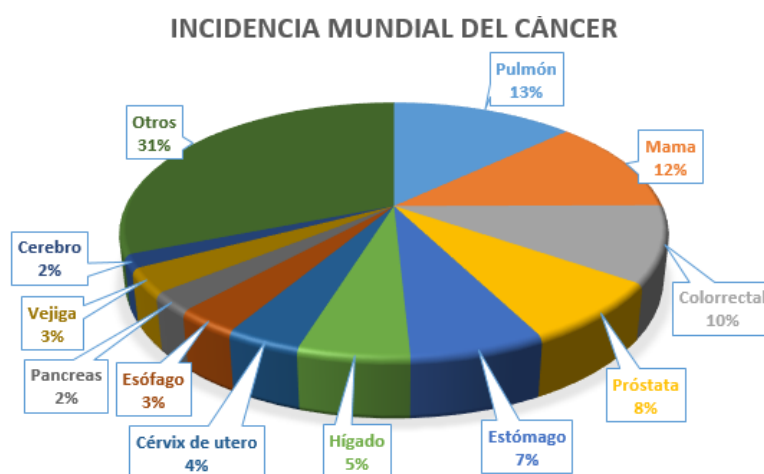


Figura 1. Incidencia mundial del cáncer (Ref. 7)

El cáncer cerebral es uno de los más complejos tanto en sintomatología como a la hora de conseguir un tratamiento eficaz⁵. A pesar de la baja incidencia (Figura 1) y mortalidad por cáncer cerebral como tumor principal respecto a otros tumores, existe una mortalidad entorno al 70% de los casos diagnosticados de tumor cerebral según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)⁶. En los últimos años, en España se observa una incidencia de cáncer cerebral de un 6,5%, una mortalidad de 4,4% y una prevalencia a 5 años estimados es de 0,5%⁷.

Numerosos estudios sitúan el origen del cáncer cerebral como metástasis de tumores, con una alta incidencia de morbilidad, como son los tumores de pulmón, melanoma, mama y colon^{8,9}.

El cerebro presenta un gran consumo energético y requiere mucho oxígeno, debido a su continua actividad. Para ello necesita gran cantidad de flujo sanguíneo, en el cual pueden viajar las células cancerígenas, que logran atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) instalándose en el cerebro¹⁰.

3.1 CÁNCER CEREBRAL PRIMARIO:

El cerebro es uno de los órganos más delicados del cuerpo humano, por lo que cualquier anomalía que en él se produzca, conllevará un gran peligro para la vida de cada individuo, así como la posibilidad de que queden unas secuelas irreversibles, ya sea por la destrucción de células cerebrales, o debido a una lesión ocupante de espacio, que conlleve a un aumento de la presión intracraneal, que conduce a la obturación y termina con una hernia cerebral¹¹.

Dentro de las enfermedades que pueden conllevar a un daño cerebral, se encuentra el cáncer. Según los datos aportados por la OMS en el año 2012 se produjeron 14 millones de nuevos casos y se prevé un aumento de la incidencia de aproximadamente un 70 % en los próximos 20 años⁴.

Los tumores cerebrales primarios incluyen cualquier tumor cuyo primer foco se origine en el cerebro, clasificándolos según su localización, tamaño y si son malignos o benignos, así como realizando una estadificación para valorar su pronóstico con la clasificación TNM (escala de estadiaje del cáncer) desarrollada por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en colaboración con la Unión Internacional Contra Cáncer (UICC)¹².

Existen varios tipos de tumores cerebrales primarios, siendo el glioblastoma el más invasivo, y otros tumores ya sean malignos o no, como los meningiomas, ependimomas o schwannomas, que pueden causar grandes complicaciones por su tamaño, tipo de tumor o posición y causando una sintomatología muy diversa. Los principales síntomas que se suelen presentar son principalmente cefaleas, hemiparesias y convulsiones entre los más comunes. Otros síntomas como confusión, pérdida de memoria, ataxia, afasia o vértigos también pueden darse en los individuos que sufren esta patología¹³.

Para el diagnóstico de la enfermedad, se disponen de pruebas de imagen tales como resonancia magnética, siendo esta la de primera elección, tomografía axial computarizada

(TAC) o pruebas de laboratorio como análisis del líquido cefalorraquídeo o biopsia guiada¹⁴.

El cáncer cerebral primario tiene una baja incidencia a nivel mundial representada por un 1,8% según datos de la OMS, describiéndose tan solo 256.213 casos, de los cuales únicamente un 26,08% consigue sobrevivir, suponiendo una mortalidad total del 2,3% de las muertes atribuidas a todos los tipos de cáncer¹. En Europa, presenta una mayor incidencia, con un 6,6% y una mortalidad total de 4,9%⁷.

A pesar de no conocerse con claridad el origen, existen varios factores de riesgo que se relacionan con la aparición del cáncer cerebral, entre ellos uno de los tratamientos convencionales empleado para tratar el cáncer cerebral como es la radioterapia, la cual aumenta el riesgo de tumores cerebrales hasta 20 ó 30 años después, afecciones hereditarias como la neurofibromatosis, síndrome de Von Hippel-Lindau, el síndrome de Li-Fraumeni y el síndrome de Turcot, incrementan el riesgo de los tumores cerebrales¹⁵.

3.2 METÁSTASIS CEREBRALES:

La metástasis es una propagación, a través del torrente sanguíneo o linfático, de células malignas procedentes del tumor principal a otra parte del cuerpo donde se establecerá el tumor metastásico, el cual es el mismo tipo de cáncer que el tumor primario. La forma de diseminación de la metástasis puede ser única (un solo foco) o múltiple (varios focos).

En la mayoría de los casos, se debe a una diseminación hematógica, principalmente a través de la circulación arterial, aumentando la posibilidad de impactación de émbolos tumorales y reduciendo por tanto el calibre vascular¹⁶.

La metástasis cerebral es el tumor más frecuente en el adulto (15-40%), teniendo menor relevancia en niños (6-10%). Debido al avance en los tratamientos oncológicos y en las técnicas diagnósticas, en los últimos años se ha observado un crecimiento en su incidencia, a causa de una mayor supervivencia global tumoral y el diagnóstico precoz de estas metástasis¹⁷.

Los principales tumores que dan lugar a metástasis son el cáncer de pulmón (50%), seguido del cáncer de mama (15%) y del melanoma (10%), ocasionando con frecuencia metástasis múltiples¹⁸.

Según la clasificación TNM, el mayor porcentaje de metástasis cerebrales se observa en el estadio de metástasis a distancia (M1)¹².

3.3 TRATAMIENTOS CONVENCIONALES:

El primer objetivo al diagnosticar un tumor cerebral, ya sea primario o metastásico, es realizar una intervención temprana. El tratamiento depende del tamaño, localización y salud del paciente en el momento de ser diagnosticado. El tratamiento ideal, tiene como objetivo extirpar el tumor preservando las zonas vitales y funcionales. Debido a la dificultad de retirarlo sin dañar el tejido sano, pues suele ser invasivo y no se distinguen en ocasiones los márgenes del tumor, se busca un alivio de la sintomatología ya sea con medicación o cirugía, o una reducción del tumor con quimioterapia y radioterapia.

En primera instancia, una vez se ha diagnosticado un tumor cerebral, se busca un alivio de los síntomas y complicaciones, previo al inicio del tratamiento. El tratamiento habitual implica el uso de corticoides como la dexametasona para disminuir el edema cerebral. El 20% de los pacientes con tumores cerebrales experimentan una crisis convulsiva antes de hacer el diagnóstico, por lo que se suele iniciar un tratamiento profiláctico con anticonvulsionantes como carbamacepina o ácido valproico¹⁹.

Con frecuencia, se requiere la cirugía para la mayoría de los tumores cerebrales primarios y algunos se pueden extirpar totalmente, o realizar la cirugía de manera paliativa, para mejorar la calidad de vida de los pacientes. En aquellos casos en el que los tumores están muy profundos dentro del cerebro o se han infiltrado en el tejido cerebral, se puede llevar a cabo una reducción del tumor con radiocirugía¹⁹.

Los tumores pueden ser difíciles de extirpar por completo únicamente por medio de cirugía, aunque es cierto que la cirugía puede ayudar a reducir la presión y aliviar los síntomas²⁰. Esto se debe a que el tumor invade el tejido cerebral circundante en forma muy similar a las raíces de una planta que se propagan a través del suelo.

La ventaja de la radiocirugía frente a la cirugía convencional es su capacidad de acceder a áreas quirúrgicamente inaccesibles debido a la profundidad de la localización o a la dificultad estructural¹⁹. La radiocirugía por sí sola, solo es efectiva cuando se usa como terapia adyuvante postoperatoria, aumentando el tiempo de supervivencia de los pacientes²¹.

El objetivo principal de la radioterapia en los tumores cerebrales es controlar la sintomatología neurológica, en casos que no se pueda realizar la cirugía, o que sea necesario por no haberlo podido extirpar por completo. En las metástasis cerebrales, la respuesta al tratamiento es alta, sin embargo, al tener una esperanza de vida media muy corta, no se conoce con exactitud los beneficios a largo plazo del procedimiento^{11,22,23}.

Desafortunadamente, no existe consenso sobre la duración y la dosis necesaria para el proceso de radioterapia pudiendo variar entre pacientes debido a sus características personales¹¹. Entre los efectos adversos producidos por la radioterapia craneal, a corto plazo, son alopecia, fatiga y en algunos casos ototoxicidad. A largo plazo, es difícil la valoración, pero se han descrito casos de ataxia, demencia, incontinencia y trastornos cognitivos²⁰.

De una manera concomitante a la radioterapia o a la cirugía, se puede usar la quimioterapia, cuyo cometido no está claramente definido y se usa muy poco en pacientes no incluidos en protocolos de investigación, debido a la elevada mortalidad de esta patología.

A la hora de elegir un tratamiento quimioterápico efectivo, se debe tener en cuenta que pueda atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), la cual puede tener una función alterada debido a la patología tumoral. Por lo tanto, la línea de tratamiento a seguir, será administrar fármacos que bien, puedan atravesar la BHE o, actuar directamente sobre la lesión primaria en casos de metástasis cerebrales²².

Entre los diferentes fármacos utilizados, se encuentra Temozolamida, que tiene una actividad moderada en pacientes con metástasis cerebrales avanzadas o que hayan sufrido recaída. Los tratamientos utilizados para las metástasis cerebrales derivadas del carcinoma de pulmón es el Topotecan, y se han descrito estudios donde el Gefitinib ha demostrado ser adecuado^{19,24}.

El pronóstico de los pacientes con cáncer cerebral primario o con metástasis cerebrales es limitado. En el pasado, la gran mayoría de los pacientes no superaba los 6 meses, pero, la supervivencia ha aumentado en los últimos años gracias a la implantación de los tratamientos y al inicio de nuevas investigaciones²⁵.

La supervivencia va a depender de si son tratados o no, del tipo de tratamiento, y de la cantidad de focos metastásicos existentes.

Los factores que comprenden un pronóstico saludable son: ausencia de enfermedad sistémica, paciente joven, resección quirúrgica, menos de 3 tumores cerebrales, escala de karnofsky de 70 o superior (medir la capacidad de los pacientes con cáncer para realizar tareas rutinarias)²².

3.4 NANOMEDICINA COMO ALTERNATIVA:

La nanomedicina es una de las posibles soluciones a las limitaciones de diagnóstico y tratamiento que presentan los tratamientos convencionales para combatir el cáncer cerebral²⁶.

La Plataforma Española de Nanomedicina define la nanomedicina como “*aquellas prácticas médicas que requieren tecnologías basadas en interacciones entre el cuerpo humano y materiales, estructuras o dispositivos cuyas propiedades se definen a escala nanométrica*”²⁷.

La nanomedicina consiste en aplicar la nanotecnología para el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades²⁸.

Entre las diferentes aplicaciones que ofrece la nanomedicina se encuentran los nanosistemas que debido a su estructura y tamaño son capaces de almacenar una gran cantidad de fármaco, consiguiendo una liberación controlada de fármaco, con la principal ventaja de disminuir el número de administraciones en un tratamiento. Por otro lado, se puede manipular la estructura y las propiedades fisicoquímicas, pudiendo cargar diferentes principios activos en un solo sistema para dar lugar a terapias de combinación²⁹. Además, gracias a su versatilidad química, los nanosistemas pueden presentar en su superficie moléculas que reconozcan a la célula tumoral de forma selectiva³⁰.

4. OBJETIVOS

El objetivo de esta investigación es revisar la bibliografía sobre el cáncer cerebral y describir la aplicación de la nanomedicina como innovación tecnológica de interés terapéutico para dicho cáncer.

5. METODOLOGÍA

Se ha desarrollado un estudio basado en una revisión sistemática de las innovaciones tecnológicas en el tratamiento del cáncer cerebral. La metodología de trabajo se centra en realizar una búsqueda exhaustiva de la bibliografía existente desde los meses de noviembre hasta mayo de 2017, sobre cáncer cerebral, metástasis cerebrales, nanomedicina y aplicaciones tecnológicas, así como tratamientos convencionales del cáncer cerebral y nanopartículas utilizadas en el tratamiento oncológico, para contextualizar el tema de estudio. Se recurrió a las bases de datos de Pubmed, Cuiden, Scielo, Science Direct, empleando los siguientes descriptores: nanomedicines, brain

metastases, targeting, technological innovations, nanoparticles cancer, así como a las bases de datos del Instituto Nacional de Estadística, la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Española de Oncológica Médica.

La búsqueda se limitó temporalmente, seleccionando los estudios publicados a partir del año 2002 hasta la actualidad, y según el idioma, se seleccionaron publicaciones en inglés y español. Otros criterios de inclusión fueron revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos experimentales in vitro, ensayos clínicos en pacientes adultos con cáncer cerebral y estudios que valoren la mortalidad, morbilidad o la calidad de vida en términos de supervivencia, recurrencias y toxicidad tras el tratamiento con nanomedicinas. Además, dentro de estas bases de datos se seleccionaron revistas con un alto factor de impacto y de reconocido valor dentro del campo de los Sistemas de Liberación Modificada de Fármacos. También se realizó una búsqueda general en internet en páginas de calidad (organizaciones, sociedades científicas, asociaciones...).

Todo este proceso se completó utilizando los apuntes propios del grado en Farmacia de la UCM, procedentes a asignaturas como Tecnología Farmacéutica, Química Farmacéutica y Farmacología.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El tratamiento convencional comprende la cirugía, radioterapia y quimioterapia, sin embargo, únicamente el 10% de los pacientes logra sobrevivir 9 meses tras la intervención⁵, lo que supone una tasa de mortalidad muy elevada.

La diferencia entre el tratamiento y la ausencia de tratamiento, es que, gracias al tratamiento convencional, se consigue prolongar la vida del paciente unos meses. Los pacientes con metástasis cerebrales no tratados tienen una supervivencia media de un mes, casi todos fallecen²⁵. De los pacientes tratados con corticoides se les consigue alargar la vida a dos meses. La adición de radioterapia lo mejora de 4 a 6 meses. Los pacientes con tumores cerebrales solitarios y enfermedad extracraneal que son tratados con cirugía o radiocirugía más radioterapia cerebral total presentan una supervivencia media de 10 a 15 meses²².

La ausencia de un tratamiento efectivo para el cáncer cerebral motiva a buscar alternativas que permitan obtener una solución para este órgano tan delicado.

Existen diferentes ensayos e investigaciones para el tratamiento quimioterápico de tumores cerebrales. Actualmente se está utilizando carmustina (BCNU), como adyuvante a la radioterapia tras la cirugía³¹. A pesar de este tratamiento, las recidivas se dan en más

del 80% de los tumores con un tamaño de entre 2-3 cm de los márgenes de la lesión original³².

El tratamiento actual consiste en un implante biodegradable de carmustina denominado Gliadel®, para combatir el tumor cerebral, debiendo realizar una craneotomía cerebral. Tras la técnica invasiva, se coloca un máximo de ocho comprimidos (Figura 2) de 1600 mg en la cavidad de resección del tumor, liberándose 61,6 mg de carmustina, la cual se difunde en el tejido cerebral circulante durante 2-3 semanas³¹. Presenta una gran duración de acción y una baja toxicidad sistémica.



Figura 2. Craneotomía para implante de Gliadel (Ref. 33)

El principal inconveniente de este tratamiento es que, debido al tamaño del implante, únicamente puede llevarse a cabo mediante una cirugía, por lo tanto, su uso es limitado ya que deben ser monitorizados estrictamente para observar los posibles efectos adversos de la craneotomía. Entre las posibles dificultades que se pueden encontrar, las más habituales a la vez que graves son convulsiones, infecciones intracraneales, cicatrización anormal y edema cerebral/hipertensión intracraneal³¹.

Debido a todos estos obstáculos, se intentó tratar el cáncer cerebral con una inyección intravenosa de carmustina, sin embargo, actualmente se encuentra en desuso a consecuencia de sus grandes desventajas como su gran toxicidad sistémica y su baja vida duración de acción que conlleva a una baja concentración local de carmustina³⁴.

Como consecuencia de todas estas desventajas, surge la necesidad de desarrollar sistemas de liberación modificada para el tratamiento local de los tumores cerebrales. Una de las últimas innovaciones en el tratamiento del cáncer cerebral se basa en la inserción

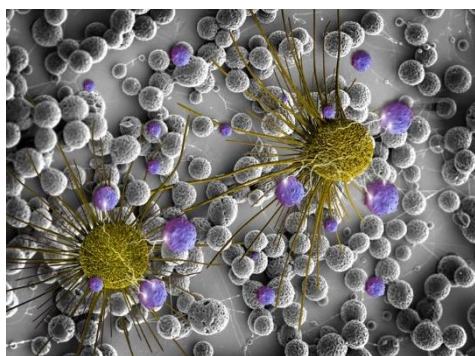


Figura 3. Microesferas de carmustina (Ref.35)

intracraneal de una aguja para la administración de las microesferas uniformes y biodegradables de carmustina (se observan violetas en la imagen de la Figura 3) solo en el área del tumor (se observa en amarillo las células cancerígenas cerebrales), se realiza mediante una técnica denominada estereotaxia³⁵, que es una intervención quirúrgica mínimamente invasiva. Así se consigue la vehiculización del fármaco antitumoral y liberación específica gracias a una vectorización pasiva, debido que se aprovechan las características fisiopatológicas del tumor como pH y temperatura³⁶.

El objetivo principal de este método es la vectorización del fármaco, es decir, la liberación selectiva de principio activo en una zona concreta sobre la que va a ejercerse la acción farmacológica, consiste en hacer llegar el principio activo, exactamente a la zona donde queremos que actúe³⁵.

El tamaño de la partícula es crucial para determinar dónde tendrá lugar su acción. Podemos distinguir micropartículas y nanopartículas³⁴.

Las micropartículas son partículas poliméricas esféricas con tamaños menores a 1 mm y las nanopartículas son sistemas poliméricos submicrónicos ($< 1 \mu\text{m}$) capaces de llegar a vasos sanguíneos³⁷, es por esta razón que se administran microesferas de carmustina, para así lograr que su confinamiento y conseguir que ejerzan su acción en la zona específica del tumor, impidiendo su distribución por sangre, lo cual ocasionaría una gran toxicidad. En el mecanismo de liberación de la carmustina en una microesfera (Figura 4), a tiempos

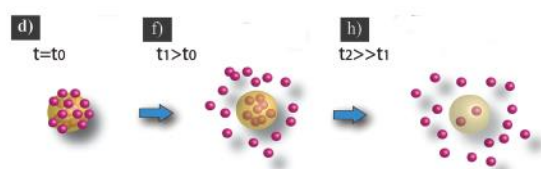


Figura 4. Mecanismo de liberación de carmustina (Ref. 34)

cortos prima el mecanismo de difusión para la liberación de carmustina, mientras que, a tiempos largos, predomina la erosión, ya que el polímero es biodegradable, de forma que la carmustina se libera lentamente.

Estas microesferas de carmustina pueden llegar a la zona tumoral de forma selectiva por acumulación o retención (transporte pasivo mediante vectorización por extravasación capilar). Esto se conoce como el efecto de permeación (Figura 5), el cual es facilitado por las características diferenciales de la región tumoral, puesto que el tejido vascular se encuentra alterado debido al proceso de angiogénesis, se puede observar como un aumento de los poros capilares y una reducción del drenaje linfático, dando lugar a una mayor permeabilidad de los componentes del plasma sanguíneo. Todo ello conduce a una mayor acumulación de nanopartículas en la masa tumoral, en comparación con un tejido sano³⁹.

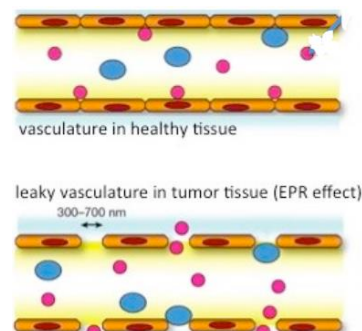


Figura 5. Vascularización en un tejido sano y en tejido tumoral (Ref. 38)

Así pues, encontrar un sistema que vehicule el fármaco antitumoral y lo libere de forma específica, presenta gran importancia como terapia antineoplásica, debido a sus significativas ventajas tales como bajas dosis de administración ya que aumenta la biodisponibilidad del principio activo en el tejido diana, minimizando así las reacciones adversas a medicamentos (RAMs), aumentando la eficacia del principio activo y evitando la biodegradación del fármaco durante su distribución. También pueden dar lugar a crear

nanosistemas multifuncionales que tengan por ejemplo un fármaco y un agente de diagnóstico⁴⁰. En conclusión, las principales ventajas que presenta este método son la posible administración del antitumoral sin cirugía, la baja toxicidad sistémica, el control del tiempo de liberación del fármaco alterando la composición polimérica y la alta duración de acción, aunque es menor que la del Gliadel®, lo cual permite una dosificación personalizada del fármaco en el caso de cambios de pauta³⁵. Aún no se ha comercializado en el mercado debido a la ausencia de estudios “in vivo”, pero según los estudios de citotoxicidad, las microesferas de carmustina se podrían administrar cada tres semanas para el tratamiento de tumores cerebrales³².

7. CONCLUSIONES

Tras el análisis y discusión de los resultados, las principales conclusiones del estudio son:

- A pesar de su baja incidencia, el cáncer cerebral primario es uno de los tumores con mayor mortalidad a nivel mundial.
- Las metástasis cerebrales son una de las principales complicaciones de los tumores con mayor incidencia.
- En lo que al tratamiento convencional (cirugía, cirugía + radioterapia, radiocirugía, quimioterapia) se refiere, éste ha conseguido prolongar la vida del paciente tan solo unos meses.
- Actualmente, el cáncer cerebral se está tratando con un implante biodegradable de carmustina, denominado Gliadel®, que ha de ser colocado mediante cirugía, por lo que su uso está muy acotado ya que el reimplante de Gliadel® es limitado si el tumor se repite³⁴.
- Se están realizando investigaciones sobre la administración de microesferas uniformes y biodegradables de carmustina mediante una inyección intracraneal, para conseguir vehiculizar el fármaco en la zona del tumor y así conseguir una disminución de la toxicidad y los efectos adversos.

En conclusión, los resultados alcanzados en el presente estudio dirigen la necesidad de encontrar un tratamiento que se adecue a cada individuo para poder aumentar la supervivencia en pacientes con este tipo de tumor, ya sea primario o metastásico. En este sentido, destacan los esfuerzos realizados en innovaciones tecnológicas basadas en la nanomedicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; [Internet]. Accesible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
2. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, año 2014. Instituto Nacional de Estadística
3. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2015. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc044738.pdf>
4. OMS. Organización Mundial de la Salud [Sede Web]. Ginebra: OMS; 2015. Centro de Prensa. Notas Descriptivas. Cáncer (nº 297). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
5. Álvarez Lemus M, López-Goerne T. Nanotecnología y cáncer: aplicación al tratamiento de tumores cerebrales. Arch Neurocién. 2012; 17(2): 102-109.
6. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2016 [Internet]. Madrid: SEOM; 2016. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf
7. EUCAN [Internet]. ARCI: OMS. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>
8. Dagogo-Jack I, Gill CM, Cahill DP, Santagata S, Brastianos PK. Treatment of Brain Metastases in the Modern Genomic Era, Pharmacology and Therapeutics (2016)
9. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol. 2004; 22 (14): 2865–2872.
10. Micheli F, Fernández Pardal M. Neurología. 2ª Ed. Argentina: Panamericana; 2010
11. Patchel RA. The management of brain metastases. Cancer Treatment reviews. 2003; 29: 533-540.
12. AJCC. The American Joint Committee on Cancer [Sede Web]. Chicago: AJCC; 2009. Disponible en: <https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-Staging.aspx>

13. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, et al. Primary brain tumors in adults. *Lancet*. 2003; 361(9354):323-31
14. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Adult Central Nervous System Tumors Treatment (PDQ®): Health Professional Version. Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US);2015
15. Ali-Osman F. Brain Tumors. 1ª ed. New Jersey: Humana press; 2005
16. Aguilar F, Bisbal O, Gómez C, Lagarde M, et al. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. 2012.
17. Tosoni A, Ermani M, Brandes AA. The pathogenesis and treatment of brain metastases: a comprehensive review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2004; 52: 199-215.
18. Richards GM, Khuntia D, Mehta MP. Therapeutic management of metastatic brain tumors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2007; 61: 70-8.
19. Rabadán AT, Diez B, Martínez AM, Antico J, Saidón P, Christiansen S, Rojas G. Consenso para el tratamiento de las metástasis cerebrales. Argentina. *Rev Argent Neuroc*; 2006, 20: 179.
20. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 1289-94.
21. Yaeger KA and Nathan M. Surgery for brain metastases. Georgetown University School of Medicine. Washington DC. 2013. USA
22. Chabner BA, Lynch TJ, Longo DL. Manual de oncología. Harrison. 2008
23. Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta MP. Whole-Brain Radiotherapy in the Management of Brain Metastasis. *J Clin Oncol*. 2006; 24:1295-1304.
24. Korfel A, Oehm C, Von Pawel J, Keppler U, Deppermann M, Kaubitsch S, Thiel E. Response to topotecan of symptomatic brain metastases of small-cell lung cancer also after whole-brain irradiation: a multicentre phase II study. *European Journal of Cancer* 38. 2002; 1724–1729
25. Arvold ND, Lee EQ, Mehta MP et al. Updates in the management of brain metastases. *Neuro-Oncology*. 2016; 18: 8, 1043–1065
26. Rojas-Aguirre Y, Aguado-Castrejón K, González-Méndez I. La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la revolución de la terapia contra el cáncer?. México. Educación Química. 2016; 27, 286-291
27. Samitier J. Presentación del Lanzamiento Público de la Plataforma Española de Nanomedicina. 2005.

28. Lechuga LM. Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud. 9ª edición del curso de Biotecnología Aplicada a la Salud Humana. 2010; Cap 7.
29. Zhang RX, Wong HL, Xue HY, Eoh JY, Wu XY. Nanomedicine of synergistic drug combinations for cancer therapy – strategies and perspectives. J Control Release. 2016; 240: 489–503.
30. Liu D, Auguste DT. Cancer targeted therapeutics: From molecules to drug delivery vehicles. Journal of Controlled Release. 2015; 219, 632-643.
31. Ficha técnica Gliadel®. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS).
32. Gil Alegre ME, González Álvarez I, Gutiérrez Paúls L, Torres-Suárez AI. Three weeks release BCNU loaded hydrophilic-PLGA microspheres for interstitial chemotherapy: Development and activity against human glioblastoma cells. Journal of Microencapsulation. Micro and Nano Carriers. Volume 25, 2008.
33. GLIADEL® Wafer (carmustine implant) for intracranial use. Prescribing Information. Atlanta, GA: Arbor Pharmaceuticals, LLC; 2013
34. Fattahi P, Borhan A, Reza Abidian M. Microencapsulation of Chemotherapeutics into Monodisperse and Tunable Biodegradable Polymers via Electrified Liquid Jets: Control of Size, Shape, and Drug Release. Advanced Materials. 2013, 25, 4555–4560
35. Elyse Messer A. Microencapsulation produces uniform drug release vehicle. Universidad Estatal de Pensilvania. 2013.
36. Suñé-Pou M, Suñé-Negre JM. Estrategias para la vectorización de fármacos mediante nanotecnología. El Farmacéutico Hospitales. 2016; 208; 4-9.
37. Sáez V, Hernáez E y Sanz Angulo L, Katime I. Liberación controlada de fármacos: Micropartículas. Revista Iberoamericana de Polímeros. Volumen 5(2). 2004.
38. Figura cedida por la profesora del departamento de Farmacia y tecnología farmacéutica.
39. Martínez-Soler GI, Pérez-Artacho B, Sáez-Fernández E, Gallardo V, Arias JL. Estrategias para el transporte de fármacos basadas en el efecto de permeación y retención aumentada. Facultad de Farmacia. Granada, España. 2010.
40. Vila Jato JL. Nanotecnología farmacéutica: realidades y posibilidades farmacoterapéuticas. Real Academia Nacional de Farmacia. España. 2009.